

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Enoxaparina sodica è un'eparina a basso peso molecolare commercializzata con la denominazione commerciale Lovenox e denominazioni associate. Questo anticoagulante è utilizzato nel trattamento e nella profilassi di disordini tromboembolici. È somministrato tramite iniezione per via sottocutanea o endovenosa. Lovenox (e denominazioni associate) è autorizzato in tutti gli Stati membri (SM) dell'UE più Islanda e Norvegia.

Le principali proprietà farmacologiche di enoxaparina includono l'attività anti-fattore Xa e l'attività anti-fattore IIa (antitrombina), che dipendono dalla sua affinità legante per l'antitrombina. La soluzione iniettabile Lovenox (e denominazioni associate) è approvata attualmente in più di 140 paesi in tutto il mondo, compresi tutti gli Stati membri dell'Unione europea (UE) più Norvegia e Islanda. La prima autorizzazione all'immissione in commercio è stata rilasciata in Francia il 3 aprile 1987.

Il prodotto è attualmente registrato nell'UE in concentrazioni di 100 mg/mL (corrispondenti a 10.000 UI anti-Xa/mL) in siringhe preriempite, flaconi multi-dose, fiale, e di 150 mg/mL (corrispondenti a 15.000 UI anti-Xa/mL) in siringhe preriempite. Sono altresì autorizzati flaconi da 100 mg/10 mL e una penna da 10 x 40 mg (corrispondenti a 10 x 4.000 UI anti-Xa).

A causa delle divergenze nelle decisioni nazionali adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione del succitato prodotto (e delle denominazioni associate), la Francia ha notificato al CHMP/all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE per il prodotto summenzionato, al fine di appianare dette divergenze tra le informazioni sul prodotto autorizzate a livello nazionale e quindi di armonizzare le informazioni divergenti sul prodotto in tutta l'UE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Le informazioni sul prodotto sono state suddivise nel modo seguente, in base alle indicazioni per le quali i singoli prodotti sono approvati:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo concernenti i flaconi, le fiale e le siringhe preriempite riguardano tutte le indicazioni approvate;
- la presentazione per la soluzione iniettabile da 10.000 UI (100 mg)/10 mL è usata soltanto per la dialisi extracorporea e quindi soltanto questa indicazione è trattata nel paragrafo 4.1;
- la presentazione per la penna [10 x 4.000 UI (10 x 40 mg)] contiene tutte le indicazioni approvate tranne l'uso in dialisi extracorporea.

Paragrafo 1. Denominazione del medicinale e paragrafo 2. Composizione quantitativa e qualitativa

Il dosaggio del prodotto è espresso in modo diverso nei vari SM, o in mg o in UI di attività anti-fattore Xa.

Da un lato, l'espressione e il dosaggio in mg sono coerenti con le approvazioni nella maggior parte dell'UE e consentono sia l'identificazione sia la distinzione tra le diverse presentazioni, facilitando nel contempo la prescrizione, il dosaggio, la fornitura e la somministrazione. Dall'altro lato, altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) nella maggior parte degli SM dell'UE sono espresse principalmente in UI di attività anti-Xa e non in mg, il che è in linea con la Farmacopea europea

(versione 8.1, 2014), che esprime il dosaggio dell'eparina, comprese le EBPM, in UI di attività anti-Xa. Poiché l'armonizzazione dell'espressione del dosaggio per una delle opzioni avrebbe portato a modifiche alla prassi consolidata in diversi paesi, e poiché ciò potrebbe aumentare il rischio di errori terapeutici portando ad un rischio più elevato di trombosi o sanguinamento maggiore, il testo è stato modificato per esprimere il dosaggio in entrambe le unità (in UI anti-Xa/mL e la corrispondenza in mg/ml) sull'imballaggio esterno e sul confezionamento primario (siringa) e nei paragrafi 1, 2 e 4.2.

Paragrafo 4.1. Indicazioni terapeutiche

Il paragrafo è stato armonizzato per tenere conto delle variazioni nell'esatto testo relativo alle indicazioni di profilassi e trattamento. Inoltre, le indicazioni non erano le stesse a seconda del dosaggio del prodotto, il che è stato affrontato nell'ambito del deferimento.

Profilassi di tromboembolia venosa (TEV) in pazienti chirurgici

Per la profilassi di tromboembolia venosa (TEV) in pazienti chirurgici, il CHMP ha considerato che sarebbe opportuno apporre nell'etichetta l'indicazione sul livello di rischio trombotico del paziente, in conformità con le linee guida dell'American College of Clinical Pharmacy (ACCP). L'indicazione armonizzata riporta, pertanto, la profilassi della malattia tromboembolica venosa in pazienti chirurgici con rischio moderato ed elevato, in particolare quelli in preparazione ad interventi di chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.

Profilassi di tromboembolia venosa (TEV) in pazienti medici

La terminologia utilizzata per l'indicazione relativa alla profilassi di tromboembolia venosa (TEV) in pazienti medici era diversa nei vari Stati membri. Il CHMP ha rinviato anche per questa indicazione alle linee guida ACCP esistenti e ha poi preferito un testo maggiormente in linea con le attuali raccomandazioni presenti nella letteratura per la tromboprofilassi in pazienti medici con affezioni acute. Adesso, il testo dell'indicazione per questa popolazione include, pertanto, i pazienti medici con affezioni acute (quali insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria acuta, infezioni gravi o malattie reumatiche) e a ridotta mobilità con aumentato rischio di tromboembolia venosa.

Trattamento della tromboembolia venosa profonda

Per il trattamento della tromboembolia venosa profonda, il testo esatto era diverso tra gli Stati membri e il CHMP ha preso in considerazione l'armonizzazione dell'indicazione per includere il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), escludendo l'embolia polmonare che richiede terapia o chirurgia trombolitica. L'indicazione armonizzata si basa sulle linee guida per il trattamento (Società europea di cardiologia (ESC), e ACCP), nonché su dati tratti da studi clinici e dalla letteratura presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico senza sopraslivellamento del segmento ST (NSTEMI)

Il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto NSTEMI non era autorizzato in tutti gli Stati membri prima del completamento di questo deferimento.

Nell'ottica di questa indicazione, il CHMP ha fatto riferimento al documento di consenso del comitato comune ESC/American College of Cardiology per la ridefinizione dell'infarto del miocardio, che ha portato alla revisione della definizione di sindromi coronariche acute (SCA) per l'angina instabile e l'infarto NSTEMI. Il CHMP ha accettato l'uso di questa definizione nell'etichettatura di

enoxaparina e l'indicazione è stata armonizzata per includere il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto NSTEMI somministrato in associazione con acido acetilsalicilico per via orale.

Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del segmento ST (STEMI)

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del segmento ST (STEMI), il CHMP ha osservato che lo studio cardine (ExTRACT-TIMI 25) era stato realizzato in pazienti STEMI che soddisfacevano i criteri seguenti:

- pazienti medici (non sottoposti primariamente a una procedura invasiva, quale un intervento coronarico percutaneo (ICP) o un innesto di bypass coronarico (CABG);
- pazienti nei quali gli interventi coronarici percutanei potrebbero essere effettuati in qualsiasi momento per fallimento della fibrinolisi o in via d'urgenza in caso di ischemia/infarto del miocardio ricorrente, ma che avevano dovuto essere differiti in altre situazioni almeno per 48 ore.

Il CHMP ha adottato un testo che è conforme ai dati clinici e alle linee guida per il trattamento [grado IIbB nelle linee guida ESC 2012, linea guida American Heart Association (AHA) 2011].

Prevenzione della formazione di coaguli nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi

Ai fini della prevenzione della formazione di coaguli nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, tutti gli Stati membri prevedevano questa indicazione nelle informazioni sul prodotto, tranne i Paesi Bassi che non avevano considerato sufficienti i dati relativi all'uso dello schema di dosaggio proposto al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tuttavia, non esistono altre differenze importanti per l'indicazione in corso di emodialisi nei riassunti delle caratteristiche del prodotto nazionali approvati negli Stati membri dell'UE. Il CHMP ha ritenuto di mantenere l'indicazione in linea con il testo più comune accettato nei paesi.

Paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione

In generale, i sottoparagrafi relativi alla posologia e al modo di somministrazione sono stati allineati con le indicazioni armonizzate per enoxaparina.

Profilassi della malattia tromboembolica venosa

Per questa indicazione in pazienti chirurgici con rischio moderato ed elevato, il CHMP ha ritenuto che il riassunto delle caratteristiche del prodotto debba riflettere il fatto che il rischio tromboembolico individuale nei pazienti può essere stimato usando un modello convalidato di stratificazione del rischio. Il dosaggio nella profilassi della tromboembolia venosa in pazienti medici è stato armonizzato per essere allineato alle linee guida ACCP.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP)

Per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), il CHMP ha ritenuto, sulla base dei dati forniti e delle linee guida per il trattamento disponibili, che il testo armonizzato debba includere un'iniezione una volta al giorno da 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o un'iniezione due volte al giorno da 100 UI/kg (1 mg/kg) in pazienti a rischio di TVP ed EP. Il CHMP ha altresì ritenuto che il regime debba essere scelto dal medico sulla base di una valutazione individuale, compresa la valutazione del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento.

Prevenzione della formazione di coaguli in corso di emodialisi

In termini di posologia per questa indicazione, la maggior parte dei paesi prevedeva una dose di enoxaparina 1 mg/kg e alcuni paesi prevedevano una dose più bassa per questa indicazione. Le dosi esaminate negli studi clinici variano da 0,5 mg/kg a 1,25 mg/kg. Il riassunto delle

caratteristiche del prodotto è stato allineato per riportare la dose raccomandata accettata nella maggior parte dei paesi di 1 mg/kg, che è in linea con i dati clinici e con le raccomandazioni delle linee guida per il trattamento.

Indicazioni per l'angina instabile e l'infarto NSTEMI

Non esistono differenze tra i paesi per il regime di dosaggio di enoxaparina (1 mg/kg ogni 12 ore per via sottocutanea) in queste indicazioni. Tuttavia, il CHMP ha ritenuto che, per essere in linea con i dati clinici e la prassi clinica, l'acido acetilsalicilico (ASA) debba essere raccomandato a una dose da 75 mg a 325 mg nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Trattamento dell'infarto acuto STEMI

Esistevano poi alcune disarmonie sui tempi di somministrazione di enoxaparina in questa indicazione, che sono state allineate nell'ambito della procedura. Il CHMP ha osservato che, nelle attuali linee guida ESC, l'acido acetilsalicilico (ASA) è raccomandato per tutti i pazienti senza controindicazioni alla dose di carico iniziale orale di 150–300 mg (in pazienti non esposti all'aspirina in precedenza) e a una dose di mantenimento di 75–100 mg/giorno a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento. Per l'infarto STEMI, dovrebbe essere menzionata la dose più elevata il primo giorno, così come usata nello studio ExTRACT-TIMI 25.

Altre popolazioni

A causa di informazioni divergenti tra gli Stati membri, sono stati effettuati aggiornamenti in ulteriori sottoparagrafi, fra cui la popolazione pediatrica, gli anziani, l'insufficienza epatica e renale, in linea con le indicazioni approvate e sulla base dei dati disponibili su queste popolazioni. Sono stati aggiunti altri sottoparagrafi per fornire informazioni sul passaggio tra enoxaparina sodica e anticoagulanti orali nonché raccomandazioni per la somministrazione in caso di anestesia spinale/epidurale e puntura lombare.

Paragrafo 4.3. Controindicazioni

Questo paragrafo è stato armonizzato per integrare, in modo uniforme, le seguenti controindicazioni, che non erano tutte incluse nell'UE o per le quali erano usate terminologie differenti:

- ipersensibilità a enoxaparina sodica, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali;
- anamnesi di trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT) immuno-mediata negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi in circolo (vedere anche il paragrafo 4.4);
- anestesia spinale o epidurale o anestesia loco-regionale se enoxaparina sodica è usata come trattamento nelle precedenti 24 ore (con un riferimento al paragrafo 4.4);
- uso di flaconi multi-dose contenenti alcool benzilico in neonati o neonati prematuri a causa del rischio di sindrome dispnoica in questa popolazione.

Alcuni Stati membri prevedevano una controindicazione per grave insufficienza renale (eliminazione della creatinina < 30 mL/min) nelle indicazioni terapeutiche, che è stata eliminata nell'ambito del

deferimento sulla base dei dati disponibili a sostegno dell'uso in questa popolazione. È stata eliminata anche una controindicazione precedentemente esistente per l'uso in pazienti con nefropatia in stadio terminale (eliminazione della creatinina <15 mL/min) a causa della mancanza di dati sulla sicurezza in questa popolazione che giustifichi una controindicazione; tuttavia, l'uso in questa popolazione non è raccomandato, come indicato sotto.

Paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo paragrafo è stato oggetto di revisioni per aggiungere il rischio di endocardite infettiva acuta. È stato approvato un testo coerente sul monitoraggio della conta delle piastrine per tenere in considerazione le attuali linee guida internazionali, al fine di evitare un monitoraggio non necessario in pazienti a basso rischio di trombocitopenia indotta dall'eparina (TIE). Sono state introdotte altre modifiche per integrare le informazioni già presenti in altre parti delle informazioni sul prodotto:

- riduzione del dosaggio in pazienti di età superiore ai 75 anni trattati con enoxaparina per infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST (STEMI);
- aumento del rischio di insufficienza epatica;
- attento controllo biologico con misurazione dell'attività anti-Xa in pazienti con insufficienza renale;
- l'uso di enoxaparina non è raccomandato nei pazienti con nefropatia in stadio terminale a causa della mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi in pazienti dializzati;
- in pazienti con grave insufficienza renale (eliminazione della creatinina 15-30 mL/min), poiché i livelli di enoxaparina sodica sono significativamente aumentati, è raccomandato un adeguamento del dosaggio per le dosi sia di trattamento sia di profilassi;
- aumento di potenziale sanguinamento;
- da usare con estrema cautela in pazienti con anamnesi (>100 giorni) di trombocitopenia indotta dall'eparina senza anticorpi in circolo;
- non effettuare anestesia spinale/epidurale o puntura lombare durante il trattamento con enoxaparina;
- interrompere il trattamento in caso di necrosi cutanea e vasculite cutanea.

Infine, è stato aggiunto un testo per promuovere la tracciabilità di medicinali biologici. Sono stati inseriti altri paragrafi, fra cui "ipercalemiemia", dato che non erano stati redatti in modo uniforme negli Stati membri.

Altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto

I paragrafi dal 4.5 al 6 sono stati armonizzati sulla base delle informazioni pertinenti disponibili oppure modificati secondo l'ultima versione del modello QRD. Queste modifiche erano per lo più di natura tecnica e pertanto non vengono discusse nei dettagli in questo contesto.

Etichettatura

L'etichettatura è stata uniformata, ove opportuno, alle modifiche introdotte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; tuttavia alcuni paragrafi sono stati tralasciati affinché siano completati a livello nazionale.

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo è stato armonizzato tenendo conto di tutte le revisioni del riassunto delle caratteristiche dei prodotti pertinenti per lo stesso.

Segnalazione diretta per l'operatore sanitario (DHPC)

Tenendo conto del rischio di errori terapeutici e dei chiarimenti per quanto riguarda le indicazioni e le controindicazioni, il CHMP ha approvato i seguenti messaggi chiave da impiegare in una segnalazione diretta per l'operatore sanitario (DHPC) rivolta a medici generici, ortopedici, internisti, cardiologi, ematologi, chirurghi, farmacisti, infermieri (o altri in base al sistema sanitario nazionale):

- il dosaggio di enoxaparina sarà ora espresso sia in unità internazionali (UI) di attività anti-Xa sia in milligrammi (mg): un mg di enoxaparina sodica corrisponde a 100 UI di attività anti-Xa.

Ad esempio, per le siringhe preriempite da 0,4 ml, il dosaggio sarà indicato nel modo seguente:

<Denominazione commerciale locale> 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml> soluzione iniettabile.

- Il dosaggio nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) è stato chiarito come segue.

Enoxaparina sodica può essere somministrata per via sottocutanea:

- o o come iniezione una volta al giorno da 150 UI/kg (1,5 mg/kg) in pazienti senza complicazioni a basso rischio di recidive di TEV,
- o o come iniezione due volte al giorno da 100 UI/kg (1 mg/kg) in tutti gli altri pazienti, fra cui quelli con obesità, embolia polmonare sintomatica, cancro, VET ricorrente o trombosi prossimale (vena iliaca).

Il regime dovrebbe essere scelto dal medico sulla base di una valutazione individuale, compresa la valutazione del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento.

- Una controindicazione in pazienti affetti da grave insufficienza renale (eliminazione della creatinina < 30 ml/min) che esisteva in alcuni Stati membri dell'UE è stata eliminata dalle informazioni sul prodotto; tuttavia, l'uso in pazienti con nefropatia in stadio terminale (eliminazione della creatinina <15 ml/min) non è raccomandato se non sono previste misure preventive contro la formazione di trombosi per i pazienti dializzati.

Motivi del parere del CHMP

Considerato quanto segue:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo);

- le informazioni sul prodotto proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono state valutate sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica in seno al comitato;
- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato le differenze individuate nella notifica per Lovenox e denominazioni associate, nonché gli altri paragrafi delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha approvato le informazioni sul prodotto armonizzate per Lovenox e denominazioni associate;

il comitato ha raccomandato la variazione ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali vengono riportate nell'Allegato III le informazioni sul prodotto per Lovenox e denominazioni associate (Vedere Allegato I).

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Lovenox e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e alle condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.